

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Т.В. Симанова, А.М. Ожегов

ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия

Контакты: Татьяна Владимировна Симанова 7simanovat@udm.net

Цель. Изучить клиничко-генетические особенности поражения органов дыхания при муковисцидозе (МВ) у детей и подростков для оптимизации терапевтических мероприятий.

Материалы и методы. Обследованы 56 больных МВ в возрасте от 2 мес до 24 лет, жителей Удмуртской Республики (УР). Изучены эпидемиологические и генетические особенности заболевания в УР. Проведены клинические, рентгенологические, функциональные и микробиологические исследования дыхательной системы у больных МВ.

Результаты. Установлено более частое формирование тяжелых структурных изменений бронхолегочной системы при генотипе *delF508* и хронических инфекциях *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Полученные клиничко-генетические параллели указывают на целесообразность выделения наиболее угрожаемых в плане прогноза по тяжелому поражению органов дыхания групп пациентов с МВ для оптимизации терапевтических мероприятий. Освещены некоторые аспекты современной муколитической терапии заболевания.

Ключевые слова: муковисцидоз, распространенность, генотип, мутация *delF508*, органы дыхания, синегнойная и стафилококковая инфекция, функция внешнего дыхания, муколитическая терапия, Дорназа альфа

CLINICOGENETIC FEATURES OF THE RESPIRATORY SYSTEM DAMAGE IN CYSTIC FIBROSIS

T.V. Simanova, A.M. Ojegov

Educational institution of the higher education «Izhevsk National Medical Academy»

The aim is to study the clinicogenetic features of the respiratory system damage in cystic fibrosis (CF) in children and adolescents to optimize therapeutic activity.

Materials and methods

56 cystic fibrosis patients at the age of 2 months — 24 years, people of Udmurtia Republic (UR), were examined. The epidemiological and genetic features of the disease are studied in UR. Clinical, roentgenologic, functional and microbiological research of the respiratory system in CF patients are realized.

Results

A more frequent formation of the severe structural changes of the bronchopulmonary system in the presence of genotype *delF508* and *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* chronic infection is ascertained. The obtained clinicogenetic parallels denote advisability of extraction of the most threatened (according to prognosis on severe damage of the respiratory apparatus) groups of CF patients to optimize therapeutic activity. Some aspects of the contemporary mucolytic therapy of the disease are covered.

Key words: cystic fibrosis, prevalence, genotype, *delF508* mutation, respiratory apparatus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* infection, respiratory function, mucolytic therapy, Dornase alpha

Введение

Муковисцидоз (МВ) — одно из частых наследственно обусловленных заболеваний с полиорганной манифестацией, характеризующееся ранним и тяжелым поражением органов дыхания, неблагоприятным прогнозом. На современном этапе проблема МВ приобрела важное медико-социальное значение в связи с возможностями ранней диагностики, уве-

личением продолжительности жизни больных на фоне новых подходов к лечению. Научные исследования в области генетики, эпидемиологии, совершенствования терапии и реабилитации при МВ способствуют улучшению качества жизни больных и увеличению ее продолжительности, которая в настоящее время в развитых странах составляет около 40 лет [1–3].

Цель исследования — изучить клинико-генетические особенности поражения органов дыхания при МВ у детей и подростков для оптимизации терапевтических мероприятий.

Материалы и методы

Обследованы 56 пациентов Республиканского центра МВ Удмуртской Республики (УР) в возрасте от 2 мес до 24 лет: 42 ребенка до 17 лет и 14 взрослых. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации. Диагноз МВ верифицирован в соответствии с международными диагностическими критериями [2]. Всем пациентам выполнены молекулярно-генетическое исследование, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография, количественный бактериологический посев материала (мокрота, бронхиальный секрет, ринофарингеальные смывы) на селективных средах. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось методом микропроцессорной спирометрии у пациентов в возрасте от 5 лет. Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки выполнена 39 больным в спиральном режиме сканирования при наличии показаний. Статистический анализ включал параметрические и непараметрические критерии, корреляционный анализ. Исследование проведено в соответствии с требованиями Комитета по биоэтике.

Результаты и обсуждение

В УР общая заболеваемость детей от 0 до 17 лет в 2007 г. составила 0,112‰, доля взрослых больных — 25%, что свидетельствует о достаточно хороших показателях продолжительности жизни и соответствует данным по Российской Федерации [1, 3]. Длительность течения болезни у пациентов, родившихся в 1978—2000 гг., к моменту установления диагноза варьировала от 1 мес до 14,6 года. Средний возраст при установлении диагноза составил $3,1 \pm 0,3$ года. Популяционная частота МВ в УР составила 1:9634 новорожденных (по данным неонатального скрининга в 2007 г.). Преобладают смешанные формы заболевания (71,4%), доля преимущественно легочных форм составляет 23,2%, кишечных — 5,4%.

Генетическое обследование показало, что 35,7% хромосом больных МВ УР несут мутацию delF508, 3,6% имеют другие идентифицированные, а 60,7% — неидентифицированные мутации. При этом у 45% пациентов с генотипом delF508 мутация выявлена в гомозиготном положении, у 55% — в компаундном состоянии с неизвестной мутацией. Относительно низкая частота delF508 мутации в УР согласуется с данными о частоте в регионах проживания финно-угорских популяций [4].

Респираторный синдром при МВ проявляется у трети больных уже в первые месяцы жизни характерным кашлем с вязкой, трудно отделяемой мокротой слизисто-гнойного или гнойного характера. Вязкий бронхиальный секрет нарушает мукоцили-

арный клиренс, что вызывает коклюшеподобный и заканчивающийся рвотой кашель у 35,7 и 17,9% больных соответственно. Достоверно чаще мучительный кашель встречается у пациентов — гомозигот по мутации delF508 ($p < 0,05$).

Поражение бронхолегочной системы наблюдается у всех пациентов с МВ. Наиболее часто формируется хронический гнойный обструктивный бронхит (67,9%), реже — хронический обструктивный бронхит легкого течения (32,1%, $p < 0,001$). Частота хронического обструктивного бронхита достигает 88,9% у гомозигот delF508, 69,4% — при неидентифицированном генотипе.

По мере прогрессирования болезни у детей развиваются различные осложнения, в том числе и со стороны органов дыхания, определяющие прогноз для жизни. Бронхоэктазы и кисты, вследствие деструктивных процессов в бронхиальных стенках и легочной паренхиме, значительно чаще формировались у пациентов, гомозиготных по мутации delF508 (77,7%), чем при неидентифицированном генотипе (33,3%, $p < 0,05$). Клинические и рентгенологические признаки обструктивной эмфиземы диагностированы у 41,6% пациентов. Чаще формируется эмфизема у гомозигот по delF508 (88,9%) по сравнению с компаундами по данной мутации (36,4%, $p < 0,05$) и пациентами с неидентифицированным генотипом (36,1%, $p < 0,01$). Ателектазирование легочной паренхимы вследствие локального обструктивного эндобронхита диагностировано у каждого четвертого больного. При мутации delF508 ателектазы формируются достоверно чаще ($\chi^2 = 11,917$, $n' = 1$, $p < 0,001$).

Пневмофиброз различной степени выраженности диагностирован у 64,3% больных, чаще при генотипе delF508 ($85,0 \pm 8,2\%$), чем при неидентифицированных мутациях ($52,8 \pm 8,3\%$, $p < 0,02$). Кровохарканье осложнило течение болезни у 7,1% пациентов с обширными деструктивными изменениями легких, встречается только при генотипе delF508. Хроническое легочное сердце сформировалось у 30,4% подростков и взрослых, преимущественно у гомозигот по delF508 (77,8%), что чаще, чем у гетерозигот (18,2%, $t = 3,12$, $p < 0,02$).

При анализе микробного пейзажа бронхиального секрета больных МВ выявлено преобладание *P. aeruginosa*, *S. aureus*. Хроническое инфицирование респираторного тракта *P. aeruginosa* диагностировано у 39,3%, *S. aureus* — у 76,8% пациентов, постоянное обнаружение ассоциации *P. aeruginosa* и *S. aureus* наблюдается у 32,4% обследованных.

Наиболее часто *P. aeruginosa* выявляется при генотипе delF508 ($65,0 \pm 0,9\%$), чем у пациентов без данной мутации ($25,0 \pm 7,2\%$, $p < 0,01$). У гомозигот по delF508 более распространена инфекция *P. aeruginosa* ($90,0 \pm 10,6\%$) по сравнению с гетерозиготами ($45,45 \pm 15,7\%$, $p < 0,05$). Ассоциация *P. aeruginosa* и *S. aureus* чаще выявляется у пациентов с генотипом

delF508 (55,0±11,4%), реже — при генотипе non delF508 (19,4±6,59%, $p<0,02$).

Частота формирования структурных поражений органов дыхания связана с наличием мутации delF508 и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Так, между частотой формирования бронхоэктазов, кист, эмфиземы, пневмофиброза, легочного сердца, полипов носа и мутацией delF508 наблюдаются достоверные прямые связи умеренной силы (см. рисунок). Аналогичные зависимости выявлены между теми же показателями и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Существует сильная связь между хронической инфекцией *P. aeruginosa* и генотипом ($r=0,739$; $p<0,01$), прямая зависимость средней силы между генотипом delF508 и частотой инфицирования ассоциацией *S. aureus* и *P. aeruginosa* ($r=0,603$, $p<0,01$), частотой инфекции *P. aeruginosa* и тяжестью МВ по модифицированной шкале Швахмана — Брасфильда ($r=0,668$, $p<0,01$).

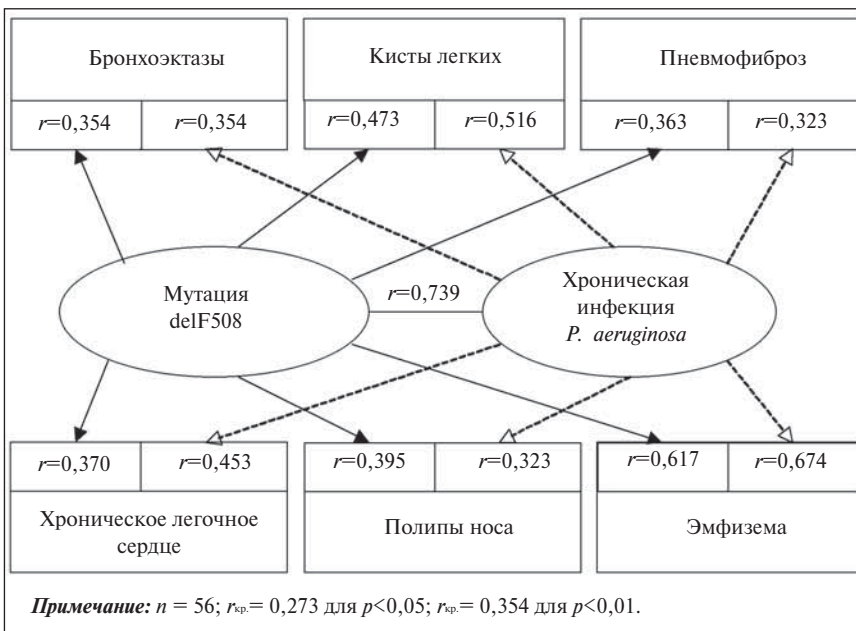
Тяжелое поражение легких при генотипе delF508 определяет достоверно более низкие показатели ФВД по сравнению с группой пациентов с неидентифицированным генотипом. Мы получили более низкие показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) — 71,47±2,74 и 81,44±1,68% соответственно, $p<0,01$; форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — 74,36±3,21 и 85,77±1,64%, $p<0,01$; пиковой скорости выдоха (ПСВ) — 64,27±3,72 и 82,39±2,54%, $p<0,001$; максимальной объемной скорости потока в середине выдоха (МОС₅₀) — 60,23±4,61 и 77,10±3,77%, $p<0,02$; максимальной объемной скорости потока в точке, соответствующей остаточному объему ФЖЕЛ 25%, (МОС₂₅) — 58,30±5,20 и 73,18±3,79%,

$p<0,05$. Установлено более выраженное ограничение бронхиальной проходимости у гомозигот по сравнению с гетерозиготами. Значительно отличались показатели ПСВ (57,41±4,47 и 73,43±4,32%, $p<0,05$), МОС₅₀ (51,33±5,71 и 72,10±5,43%, $p<0,05$), МОС₂₅ (50,85±4,63 и 66,05±4,31%, $p<0,05$).

В ходе корреляционного анализа установлено, что степень нарушения бронхиальной проходимости также связана с наличием мутации delF508 и хронической инфекцией *P. aeruginosa*. Так, между показателями ЖЕЛ, ФЖЕЛ, объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), ПСВ, МОС₂₅, МОС₅₀ и мутацией delF508 наблюдаются обратные связи умеренной силы.

Тяжелые поражения органов дыхания у наших пациентов, несомненно, связаны и с поздним началом полноценной базисной терапии у большинства больных. Лечение микросферическими ферментами (Креон) и кинезитерапия проводятся в УР с 2000 г., профилактические курсы антибактериальной терапии — с 2002 г., субтерапевтические дозы макролидов — с 2005 г. Дорназа альфа (Пульмозим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) применяется нами с 2005 г., и в настоящее время 39 пациентов, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение, получают регулярное лечение.

Наши трехлетние клиничко-функциональные наблюдения за больными, получающими Пульмозим, показали его высокую эффективность. Дорназа альфа — препарат, позволяющий разрешить проблему высокой вязкости бронхиального секрета при МВ, обусловленной большим количеством бактериальной ДНК. Ежедневная ингаляционная терапия Пульмозимом в сочетании с другими видами лечения (кинезитерапия, бронхолитики и антибиотики) проводилась 25 пациентам с МВ в возрасте от 4 мес до 18 лет и 14 взрослым больным. Снижение частоты респираторных эпизодов, уменьшение тяжести обострений, частоты и длительности госпитализаций и курсов внутривенной антибактериальной терапии отмечено у всех пациентов независимо от возраста и генотипа. Массо-ростовые соотношения возросли у 87,5% пациентов в среднем на 9,6%, улучшились показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПСВ, МОС₅₀ вопреки прогнозируемому их ежегодному снижению. У 89,3% обследованных снизилась степень колонизации рес-



Взаимосвязи генотипа и инфекции *P. aeruginosa* с патологией бронхолегочной системы у детей и подростков с МВ

пираторного тракта *P. aeruginosa*, *S. aureus*. При трехлетнем наблюдении отметили хорошую переносимость и высокую эффективность препарата в группе детей раннего возраста. Все пациенты имеют высокую приверженность лечению и считают Пульмозимм чрезвычайно эффективным препаратом, улучшающим качество жизни семей.

Заключение

Таким образом, поражение бронхолегочной системы у детей и подростков с МВ протекает преимущественно в виде хронического гнойного обструктивного бронхита и пневмофиброза. Эмфизема легких и деструктивный характер поражений нижних дыхательных путей в виде бронхоэктазов и кист в большей степени характерны для пациентов с генотипом delF508 и хронической синегнойной инфекцией. Хроническое легочное сердце сформировалось у каждого третьего больного, преимущественно у гомозигот с мутацией delF508. Пациенты

при генотипе delF508 имеют выраженные нарушения ФВД, при этом наиболее снижены показатели бронхиальной проходимости, что свидетельствует о преимущественном поражении нижних отделов бронхиального дерева.

Регулярное лечение Пульмозиммом предупреждает раннее развитие необратимых легочных осложнений, улучшает качество жизни детей в период интенсивного роста, дает возможность сохранить легочную функцию, близкую к нормальной, улучшает прогноз жизни у большинства пациентов, дает надежду на долгую активную взрослую жизнь.

Установленные клинико-диагностические параллели позволяют отнести детей и подростков с генотипом delF508 к группе риска по тяжелым структурным поражениям органов дыхания. Раннее назначение эффективной муколитической терапии Дорназой альфа способствует улучшению прогноза у больных с МВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина Е.Л., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Муковисцидоз взрослых: особенности ведения. Пульмонология 2006;(прил.):30—9.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. Муковисцидоз.

Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. М., Медпрактика; 2005.
3. Капранов Н.И. Муковисцидоз: медико-социальное значение,

диагностика, возможности терапии. Врач 2006;(4):12—6.
4. Nemeth K., Fekete G., Kiss E. et al. Analysis of five CFTR mutation in Hungarian cystic fibrosis patients. J Inherit Metab Dis 1996; 19(3):378.

НОВЫЕ КНИГИ

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла книга «РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ — НОВЫЕ ДАННЫЕ О СТАРОЙ БОЛЕЗНИ».

Авторы — Н.А. Шостак, А.Ю. Потанин, Т.К. Логинова, А.А. Мурадяни, А.А. Клименко, Д.А. Аничков, В.Т. Тимофеев, Е.Ф. Махнырь.

Ревматоидный артрит — центральная проблема современной ревматологии, что обусловлено его значительной распространенностью, тенденцией к неуклонному прогрессированию и частым инвалидизированием, особенно в молодом, трудоспособном возрасте. Раннее назначение базисной противовоспалительной терапии способно значительно улучшить исходы заболевания. В книге рассматриваются этиология и патогенез ревматоидного артрита, вопросы клиники и диагностики, основы современного лечения, приводятся примеры формулировки клинических диагнозов.

Книга предназначена для ревматологов, неврологов, физиотерапевтов и терапевтов стационаров и поликлиник, аспирантов, ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Стоимость книги — 150 руб., с почтовыми расходами — 160 руб.

Заказать книгу можно на сайте www.abvgrp.ru

и по тел. (495) 252-96-19.

